



(51) Internationale Patentklassifikation 5 : A61K 31/565, 9/70	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 94/04157 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 3. März 1994 (03.03.94)
---	----	--

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP93/02224 (22) Internationales Anmeldedatum: 19. August 1993 (19.08.93) (30) Prioritätsdaten: P 42 27 989.5 21. August 1992 (21.08.92) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Gewerblicher Rechtsschutz, D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US) : LIPP, Ralph [DE/DE]; Je-naer Str. 8, D-10717 Berlin (DE). GÜNTHER, Clemens [DE/DE]; Gottschedstr. 26, D-13357 Berlin (DE). RIEDL, Jutta [DE/DE]; Friedbergstr. 21, D-14057 Berlin (DE). TÄUBER, Ulrich [DE/DE]; Soldiner Str. 13, D-13359 Berlin (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AU, CA, FI, HU, JP, NO, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
	Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i>

(54) Title: TRANSDERMAL APPLICATION AGENT CONTAINING 3-KETO-DESOGESTREL

(54) Bezeichnung: MITTEL ZUR TRANSDERMALEN APPLIKATION ENTHALTEND 3-KETO-DESOGESTREL

(57) Abstract

A transdermal application agent is characterized in that it contains 3-keto-desogestrel, if required combined with one or two estrogens.

(57) Zusammenfassung

Ein Mittel zur transdermalen Applikation wird beschrieben, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß es 3-Keto-desogestrel gegebenenfalls in Kombination mit einem oder zwei Östrogen(en) enthält.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

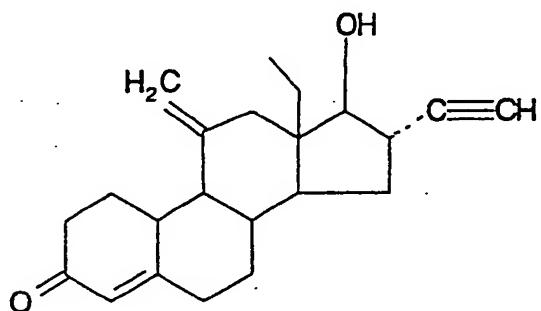
Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MR	Mauritanien
AU	Australien	FR	Frankreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GA	Gabon	NE	Niger
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlände
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	HU	Ungarn	PL	Polen
BR	Brasilien	IE	Irland	PT	Portugal
BY	Belarus	IT	Italien	RO	Rumänien
CA	Kanada	JP	Japan	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SD	Sudan
CG	Kongo	KR	Republik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SK	Slowakischen Republik
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CN	China	LU	Luxemburg	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LV	Lettland	TG	Togo
CZ	Tschechischen Republik	MC	Monaco	UA	Ukraine
DE	Deutschland	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DK	Dänemark	ML	Mali	UZ	Usbekistan
ES	Spanien	MN	Mongolci	VN	Vietnam

Mittel zur transdermalen Applikation enthaltend 3-Keto-desogestrel

Die Erfindung betrifft ein Mittel zur transdermalen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß es 3-Keto-desogestrel gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) enthält.

3-Keto-desogestrel (13-Ethyl-11-methylen-17 β -hydroxy-18,19-dinor-17 α -pregnen-3-on) ist eine Substanz der Formel



Es ist bekanntlich eine pharmakologisch wirksame Verbindung mit außergewöhnlich starker gestagener Wirksamkeit, welche in Form seines Prodrugs Desogestrel (J. of Steroid Biochem., 14, 1981, 175 ff und Europ. J. Clin. Pharmakol 15, 1979, 349 ff) in Kombination mit östrogen wirksamen Verbindungen zur Herstellung von oral zu applizierenden Mitteln konzeptionsverhindernder Wirkung (Marvelon[®]) verwendet wird.

Es wurde nun gefunden, daß 3-Keto-desogestrel gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) sehr gut zur Herstellung eines Mittels für die transdermale Applikation des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches verwendet werden kann. Grundsätzlich könnte man auch das Desogestrel selbst transdermal applizieren. 3-Keto-desogestrel ist aber wegen seiner höheren Wirkpotenz vorzuziehen.

Transdermal zu applizierende Arzneimittel haben bekanntlich den Vorteil, daß sie über einen längeren Zeitraum hin eine gleichmäßige Freisetzung des Wirkstoffs ermöglichen, als dies in der Regel bei anders - wie zum Beispiel peroral - zu applizierenden Mitteln möglich ist. Diese Eigenschaften lassen sich in einer Reihe von endokrinen Erkrankungen vorteilhaft ausnutzen. Für in Wasser schwer lösliche Steroidhormone, wie zum Beispiel die Gestagene ist es aber in der Regel recht problematisch, transdermale Systeme zu erstellen, die eine zur Therapie ausreichende Penetration des Wirkstoffs durch die Haut gewährleisten.

Es wurde nun gefunden, daß es mit Hilfe des erfindungsgemäßen Mittels überraschenderweise möglich ist, eine therapeutisch ausreichende sehr gleichmäßige Penetrationsgeschwindigkeit der Steroidhormone durch die Haut zu erzielen, während dies bei den bekannten Steroidhormone enthaltenden transdermal zu applizierenden Mitteln nur bedingt möglich ist. (EP-A 137278 und EP-A 275716), was den Einsatz von vergleichsweise großen Systemen notwendig macht.

Geeignete Östrogene für das erfindungsgemäße Mittel sind beispielsweise das Estradiol, das Estriol, das Ethinylestradiol, das Mestranol, das $14\alpha,17\alpha$ -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien $3\beta,17\alpha$ -diol (WO 88/01275), das $14\alpha,17\alpha$ -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien- $3\beta,16\alpha,17\alpha$ -ethanoestra-1,3,5(10)-trien- $3\beta,16\alpha,17\alpha$ -triol (WO 91/08219)

und deren Ester (EP-A 163596), wie das Estradiol-dipropionat, das Estradiol-dihexanoat und das Estradiol-didecanoat. Die erfindungsgemäßen Kombinationspräparate enthalten neben 3-Keto-desogestrel vorzugsweise 1 bis 3 - insbesondere 1 bis 2 Östrogen(e).

Zur Herstellung pharmazeutischer Präparate kann der Wirkstoff oder das Wirkstoffgemisch in geeigneten flüchtigen Lösungsmitteln und/oder penetrationsverstärkenden Mitteln gelöst oder suspendiert werden. Die erhaltenen Lösungen oder Suspensionen können mit den üblichen Hilfsstoffen, wie Matrixbildnern und Bakteriziden versetzt und gegebenenfalls nach Sterilisation in übliche Dosierbehältnisse abgefüllt werden. Andererseits ist es aber auch möglich, diese Lösungen oder Suspensionen unter Einbeziehung von Emulgatoren und Wasser zu Lotionen oder Salben weiterzuverarbeiten. Man kann auch - gegebenenfalls unter Zugabe von Treibgas - Sprays herstellen, die in den üblichen Dosierbehältnissen abgefüllt werden können.

Geeignete flüchtige Lösungsmittel sind beispielsweise niedere Alkohole, Ketone oder niedere Carbonsäureester wie Ethanol, Isopropanol, Aceton oder Ethylacetat, polare Ether, wie Tetrahydrofuran, niedere Kohlenwasserstoffe, wie Cyclohexan oder Benzin oder auch Halogenkohlenwasserstoffe, wie Dichlormethan, Trichlormethan, Trichlortrifluorethan und Trichlorfluormethan. Es bedarf keiner Erläuterung, daß auch Gemische dieser Lösungsmittel geeignet sind.

Geeignete penetrationsverstärkende Mittel sind beispielsweise ein- oder mehrwertige Alkohole, wie Ethanol, 1,2-Propandiol oder Benzylalkohol, gesättigte und ungesättigte Fettalkohole mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Laurylalkohol oder Cetylalkohol, Kohlenwasserstoffe, wie Mineralöl, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren mit 8 bis 18 Kohlenstoffatomen, wie Stearinsäure oder Ölsäure, Fettsäureester mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen oder Dicarbonsäurediester mit bis zu 24 Kohlenstoffatomen.

Fettsäureester, die sich für das erfindungsgemäße Mittel eignen, sind beispielsweise solche der Essigsäure, Capronsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Stearinsäure und Palmitinsäure, wie zum Beispiel die Methylester, Ethylester, Propylester, Isopropylester, Butylester, sec.-Butylester, Isobutylester, tert.-Butylester oder Monoglycerinsäureester dieser Säuren. Besonders bevorzugte Ester sind solche der Myristinsäure, oder Ölsäure wie deren Methylester und insbesondere deren Isopropylester. Geeignete Dicarbonsäurediester sind beispielsweise das Diisopropyladipat, Diisobutyladipat und Diisopropylsebacat.

Weitere penetrationsverstärkende Mittel sind Phosphatidderivate, wie das Lecitin, Terpene, Amide, Ketone, Harnstoff und seine Derivate oder Ether wie zum Beispiel Dimethylisosorbit und Diethylenglycolmonoethylether. Es bedarf keiner näheren Erläuterung, daß auch Gemische dieser penetrationsverstärkenden Mittel zur Herstellung des erfindungsgemäßen Mittels geeignet sind.

Die Konzentration, in welcher der Wirkstoff- oder das Wirkstoffgemisch optimalerweise in dem Lösungsmittel gelöst oder suspendiert werden, beträgt für 3-Keto-desogestrel üblicherweise 0,01 bis 25 Gewichtsprozent. Bei den Östrogenen ist die Konzentration naturgemäß von der Art des verwendeten Wirkstoffs und der angestrebten Einzeldosis abhängig, sie muß im Einzelfall mittels der dem Fachmann geläufigen Vorversuche, wie zum Beispiel der Bestimmung der erreichbaren Plasmakonzentrationen an Wirkstoff nach dermaler Applikation, bei ausgewählten erfindungsgemäßen Mitteln ermittelt werden. Im allgemeinen werden auch hier Wirkstoffkonzentrationen von 0,01 bis 25 Gewichtsprozent Östrogen im erfindungsgemäßen Mittel ausreichend sein. Das Gewichtsverhältnis von 3-Keto-desogestrel zu dem oder den Östrogen(en) liegt bei den Kombinationspräparaten bei 5:1 bis 1:10.

Für die orale Kontrazeption beträgt die gestagene Tagesdosis 150 μ g Desogestrel, welches während der Absorption nahezu vollständig in das pharmakologisch aktive 3-keto-Desogestrel umgewandelt wird. Die kontrazeptive Tagesdosis konnte durch Einarbeitung von 3-keto-Desogestrel in ein subkutanes Depot (Implanon[®]) (Contraception 47, 1993, 251-261), aufgrund einer relativ konstanten Freigaberate auf ca. 60 μ g 3-keto-Desogestrel gesenkt werden. Um diese Tagesdosis von 60 μ g 3-keto-Desogestrel auf transdermalem Wege mit einem TTS von 10cm² Fläche bioverfügbar zu machen, wird ein transdermaler Fluß von ca. 250 μ g/cm²/h benötigt.

Die Bestimmung des Ausmaßes der Geschwindigkeit der percutanen Resorption von [3H]-3-Keto-desogestrel durch die Vollhaut einer haarlosen Maus kann mittels der Franz-Durchflußkammer ermittelt werden.

Mit Hilfe der Franz-Kammer-Batterie wird der Zeitverlauf der [³H]-Radioaktivität in der Rezeptor-Flüssigkeit, blutisotonem Polyethylenglykol 400, die 1000 I.E. Penicillin pro ml enthält, bestimmt.

Pro Ansatz werden drei Experimente durchgeführt, in denen jeweils zwei Formulierungen in drei Franz-Kammern untersucht, die mit Vollhaut einer haarlosen Maus bespannt sind untersucht werden. Je Hautfeld (0,32 cm²) werden 200µg 3-Keto-desogestrel, die in 10µl Formulierung gelöst bzw. suspendiert sind, mit einer Eppendorf pipette appliziert.

Die Probeentnahme aus der Rezeptorflüssigkeit erfolgt alle zwei Stunden, insgesamt 48 Stunden lang.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die in diesen Versuchen erhaltenen Ergebnisse.

Percutaner Fluß von 3-Keto-desogestrel-haltigen Formulierungen in ng/cm²/h

Versuch	Formulierung in	mittlerer	mittlerer	max. Fluß
		Fluß am 1ten Tag	Fluß am 2ten Tag	
A	1,2-Propandiol	920 ± 539	1316 ± 572	1975 ± 765
B	95% 1,2-Propandiol + 5% Laurocapsam*	3606 ± 695	3748 ± 468	4440 ± 808
C	90% 1,2-Propandiol + 10% Laurinsäure	3855 ± 994	4892 ± 928	5033 ± 942
D	90% 1,2-Propandiol + 10% Laurylalkohol	4885 ± 1261	5245 ± 928	5899 ± 1361
E	Isopropylmyristat	2184 ± 354	2743 ± 193	3002 ± 247
F	Propylenglykol-mono- laurinsäureester	1531 ± 562	2464 ± 530	2626 ± 599

* Azone® der Firma Nelson Corp.

Man sieht, daß die therapeutisch erforderliche Tagesdosis mühelos erreicht oder sogar überschritten wird.

Eine sehr gleichmäßige Applikation mit eingestellter Dosierung des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemischen kann man erzielen, wenn man den Wirkstoff oder das Gemisch in ein transdermales therapeutisches System (TTS) einbettet. Geeignete transdermale therapeutische Systeme sind solche, die man üblicherweise zur percutanen Applikation von Wirkstoffen anwendet (Yie W. Chien: "Transdermal Controlled Systemic Medications", Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1987, Dr. Richard Baker: "Analysis of Transdermal Drug Delivery Patents 1934 to 1984" und "Analysis of Recent Transdermal Delivery Patents, 1984-1986 and Enhancers" Membrane Technology & Research 1030 Hamilton Court Menlo Park CA 94025 (415) 328-2228).

So kann man beispielsweise ein solches transdermales therapeutisches System verwenden, welches aus

- a) einer undurchlässigen Deckschicht,
ein bis drei an der Deckschicht haftenden, das 3-Keto-desogestrel gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende, für diese Komponenten durchlässigen selbsthaftenden oder von einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Hauthaftkleber abgedecktem oder umgebenen Matrixschicht(en), einer abziehbaren Schutzschicht, oder
- b) einer mit einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Hafkleber versehen Abdeckung,
ein bis drei (jeweils) eine Haftkleberumrandung unbedeckt lassende, mittels einer Abdeckung an dem Haftkleber befestigten, das 3-Keto-desogestrel, gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschicht(en) und einer abziehbaren Schutzschicht, oder
- c) einer undurchlässigen Deckschicht,
ein bis drei an oder in der Deckschicht befindlichen, das 3-Keto-desogestrel, gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Arzneimitelreservoir(e),
ein bis drei für diese Komponenten durchlässigen Polymerschicht(en)
einer durchlässigen gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Hauthaftkleber-Schicht und einer abziehbaren Schutzschicht besteht.

Ein transdermales therapeutisches System gemäß Variante a) stellt ein einfaches Matrixsystem dar. Es kann beispielsweise von runder, ovaler oder rechteckiger Form sein und wie folgt hergestellt werden.

Eine Lösung oder Suspension von bis zu 25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0-40 Gewichtsprozent eines penetrationsverstärkenden Mittels, 30-70 Gewichtsprozent eines medizinisch üblichen Klebers aufgefüllt mit einem geeigneten flüchtigen Lösungsmittels zu 100 Gewichtsprozent wird auf eine plane undurchlässige Deckschicht gestrichen. Nach dem Trocknen kann auf diese Schicht eine zweite und gewünschtenfalls später sogar eine dritte gegebenenfalls Wirkstoff, penetrationsverstärkende Mittel und Kleber enthaltende Schicht aufgetragen und getrocknet werden. Dann wird das Matrixsystem mit einer abziehbaren Schutzschicht versehen.

Verwendet man einen medizinisch üblichen Matrixbildner, der nach dem Trocknen des Systems nicht oder nicht ausreichend auf der Haut haftet, so kann man das System vor dem Aufbringen der abziehbaren Schutzschicht noch zusätzlich mit einem Hauthafkleber abdecken oder umgeben.

Geeignete Lösungsmittel und penetrationsverstärkende Mittel sind beispielsweise die bereits erwähnten Flüssigkeiten dieser Art. Als medizinisch übliche Kleber eignen sich beispielsweise Polyacrylate, Silicone, Polyurethane, Blockpolymere, Styrol-Butadien-Kopolymere sowie natürliche oder synthetische Kautschuke, wie z.B. Polyisobutylene. Als weitere Matrixbildner kommen Celluloseether, Polyvinylverbindungen oder Silikate in Betracht. Zur Erhöhung der Klebrigkei können der erhaltenen Matrix die üblichen Additive, wie zum Beispiel klebrig machende Harze und Öle zugesetzt werden.

Als Schutzschicht eignen sich alle Folien, die man üblicherweise bei transdermalen therapeutischen Systemen anwendet. Solche Folien sind beispielsweise silikonisiert oder fluorpolymerbeschichtet.

Als Deckschicht kann man bei diesem System beispielsweise 10 bis 100 μm dicke Folien aus Polyethylen oder Polyester wahlweise pigmentiert oder metallisiert verwenden. Die hierauf aufgebrachte Arzneimittelschicht hat vorzugsweise eine Dicke von 20 bis 500 μm . Die Abgabe der Wirkstoffe erfolgt vorzugsweise über eine Fläche von 5 bis 100 cm^2 .

Bei mehrschichtigen Matrixsystemen kann beispielsweise in die an der undurchlässigen Deckschicht aufgetragenen Matrix das 3-Keto-desogestrel und gegebenenfalls die Penetrationsverstärker eingebracht werden, während die darunter befindliche Schicht oder Schichten die Estrogene und gegebenenfalls ebenfalls Penetrationsverstärker enthält. Andererseits ist es aber auch möglich in einem solchen transdermalen System mehrere wirkstoffhaltige Matrixsysteme nebeneinander anzuordnen.

Ein transdermales therapeutisches Matrixsystem gemäß Variante b kann beispielsweise ebenfalls rund, oval oder rechteckig sein und wie folgt hergestellt werden.

Eine Abdeckung wird mit einem Hauthafkleber beschichtet. Dann klebt man auf diese pro TTS ein bis drei ausgestanzte Areale einer mit einer undurchlässigen Abdeckung versehenen, das 3-Keto-desogestrel, gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschichten so auf, daß die Abdeckung einen ausreichenden Rand zur Befestigung auf der Haut und bei mehreren Arealen auch ausreichende Zwischenräume besitzt und versieht sie mit einer abziehbaren Schutzschicht. Die in diesen Matrixsystem verwendeten Materialien können die gleichen sein, wie in denjenigen der Variante a.

Ein transdermales therapeutisches Reservoirsystem gemäß Variante c kann beispielsweise ebenfalls rund, oval oder rechteckig sein und wie folgt dargestellt werden;

Eine undurchlässige Folie wird durch Wärme und/oder Zug so verformt, daß eine bis drei 0,1 bis 3 ml fassende Ausbuchtungen entstehen. Diese wird mit einer wirkstoffhaltigen Lösung oder Suspension enthaltend 1-50 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch mit einem penetrationsverstärkenden Mittel gefüllt. Die wirkstoffhaltige Lösung oder Suspension kann auch mit bis zu 10 Gewichtsprozent Matrixbildner verdickt sein.

Als Abdeckung des Reservoirs zur Haut hin dient eine aufgeschweißte oder aufgeklebte durchlässige Polymerschicht, auf welche eine durchlässige Hauthafkleberschicht und eine abziehbare Schutzschicht angebracht wird.

Es können bei diesem System die oben erwähnten penetrationsverstärkenden Mittel angewendet werden. Als durchlässige Polymerschicht wird beispielsweise eine 20 bis 200 μm dicke Folie aus Celluloseestern, Celluloseethern, Siliconen oder Polyolefinverbindungen verwendet. Durch Variation dieser Polymerschicht läßt sich die Diffusionsgeschwindigkeit des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches innerhalb weiter Grenzen variieren.

Als Kleber und Schutzschicht eignen sich die gleichen Materialien, die bei dem transdermalen therapeutischen System gemäß Variante a beschrieben sind.

Bei der Herstellung von transdermalen therapeutischen Systemen mit zwei oder drei nebeneinander angeordneten wirkstoffhaltigen Matrixschichten oder Arzneimittelreservoiren ist es oft zweckmäßig in dem einen das 3-Keto-desogestrel und in dem anderen das oder die Östogene einzubringen. In derartigen Fällen können die wirkstoffhaltigen Matrixsysteme oder Arzneimittelreservoirs nicht nur unterschiedliche Wirkstoffe sondern zusätzlich auch noch unterschiedliche penetrationsverstärkende Mittel enthalten.

Im Falle der Matrixsysteme gemäß Variante a oder b muß man für einen ausreichenden Abstand der Areale Sorge tragen um eine Diffusion der Wirkstoffe in das jeweils andere Areal zu unterbinden. Im Falle der Reservoirsysteme gemäß Variante c ist es möglich, die einzelnen Reservoirs mit unterschiedlich durchlässigen Polymerschichten zu versehen um so den Diffusionsfluß der einzelnen Wirkstoffe den jeweiligen Bedürfnissen anzupassen.

Weitere Merkmale der erfindungsgemäßen transdermalen Systeme seien anhand der beigefügten, nicht maßstabgerechten Zeichnungen erläutert.

Fig. 1 zeigt einen Querschnitt durch ein einfaches rundes Matrixsystem gemäß Variante a ohne die abziehbare Schutzschicht. Es besteht aus der undurchlässigen Deckschicht 1 und der arzneimittelhaltigen Matrixschicht 2.

Fig. 2 zeigt einen Querschnitt durch ein Matrixsystem gemäß Variante b ohne die abziehbare Schutzschicht.

Fig. 3 zeigt einen Längsschnitt durch dieses System. Das System besteht aus der Abdeckung 3, die mit einer Haftkleberschicht 4 versehen ist. An dieser Haftkleberschicht sind mittels undurchlässiger Abdeckungen 5 und 7 zwei arzneimittelhaltige Matrixschichten 6 und 8 befestigt.

Fig. 4 zeigt einen Querschnitt durch ein rundes einkammeriges Reservoirsystem gemäß Variante c ohne die abziehbare Schutzschicht. Es besteht aus der undurchlässigen Deckschicht 9, dem Arzneimittelreservoir 10, der durchlässigen Polymerschicht 11 und der Hauthaftkleberschicht 12.

Fig. 5 zeigt einen Querschnitt durch ein rundes zweikammeriges Reservoirsystem gemäß Variante c ohne die abziehbare Schutzschicht. Es besteht aus der undurchlässigen Deckschicht 13, den beiden halbrunden Arzneimittelreservoirs 14 und 15, der durchlässigen Polymerschicht 16 und der Hauthaftkleberschicht 17.

Neben transdermalen therapeutischen Systemen eignen sich auch weitere galenische Zubereitungen zur transdermalen Applikation von 3-Keto-desogestrel.

Ein Emulgionsgel zur transdermalen Applikation besteht beispielsweise aus dem Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, penetrationsverstärkenden Mitteln, Emulgatoren (wobei ambiphile Vertreter der penetrationsverstärkenden Mittel als Emulgatoren dienen können) und gegebenenfalls Matrixbildnern. Eine typische Rezeptur besteht aus 0,1 - 25 Gewichtsprozent

Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0-10 Gewichtsprozent Emulgator, 0-5 Gewichtsprozent Matrixbildner, 0 bis 50 Gewichtsprozent penetrationsverstärkenden Mitteln und Wasser zu 100 Gewichtsprozent. Das Mittel wird in üblicher Weise emulgiert, und erforderlichenfalls mit den üblichen Antioxidantien, Konservierungstoffen etc. versetzt.

Einphasige Gele erhält man beispielsweise durch Lösen oder Suspendieren des Wirkstoffs oder das Wirkstoffgemisches in Lösungsmitteln wie Wasser, niederen Alkoholen oder Mischungen derselben, gegebenenfalls unter Zusatz von penetrationsverstärkenden Mitteln und Verdicken mit Matrixbildnern.

Typische Rezepturen für solche Gele enthalten 0,01-25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 1-20 Gewichtsprozent Matrixbildner, 0 bis 40 Gewichtsprozent penetrationsverstärkende Mittel ergänzt mit dem Lösungsmittel zu 100 Gewichtsprozent.

Auch diese Gele können gewünschtenfalls Antioxidantien, Konservierungsstoffe etc. enthalten.

Eine typische Sprayrezeptur ist beispielsweise folgende:

1-25 Gewichtsprozent Wirkstoff oder Wirkstoffgemisch, 0-20 Gewichtsprozent Matrixbildner, 0-60 Gewichtsprozent penetrationsverstärkende Mittel ergänzt mit Lösungsmitteln und gegebenenfalls Treibmitteln zu 100 %. Verwendet man Druckgaspackungen, so kann das Treibmittel entfallen.

Die erfindungsgemäßen 3-Keto-desogestrelhaltigen Mittel zur transdermalen Applikation können zur Behandlung der gleichen Erkrankungen angewendet werden, wie die vorbekannten, beispielsweise oral zu applizierenden Mittel die hochwirksame Gestagene enthalten. Darüberhinaus können die erfindungsgemäßen gegebenenfalls östrogenhaltigen Präparate auch zur Kontrazeption Anwendung finden. Besondere Vorteile haben die erfindungsgemäßen Mittel bei der Behandlung von Erkrankungen, die eine Langzeitbehandlung mit relativ hoher Dosierung der Wirkstoffe erfordern. Hier kann die Applikationsfrequenz wesentlich verringert werden und ein wesentlich gleichmäßiger Blutplasmaspielgel erzielt werden. Vorteilhaft ist ferner, daß gastrointestinale Nebenwirkungen nicht zu erwarten sind und bei östrogenhaltigen Kombinationspräparaten die erste Leberpassage umgangen wird und daß die Dosis an Östrogen vermindert werden kann.

Diese Vorteile lassen die östrogenfreie Monotherapeutika der vorliegenden Erfindung als besonders geeignet erscheinen um beispielsweise die Endometriose, gestagenabhängige Tumore, benigne Brusterkrankungen oder das prämenstruelle Syndrom zu behandeln.

Die transdermale Anwendung von Estrogenen in sequentieller oder kontinuierlicher Kombination mit 3-Keto-desogestrel bietet besondere Vorteile, beispielsweise zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Prävention der Osteoporose, zur Zyklusregulierung und zur Zyklusstabilisation.

Die nachfolgenden Ausführungsbeispiele dienen zur näheren Erläuterung der Erfindung. In ihnen wurden folgende Handelsprodukte verwendet:

Polyesterfolie von 0,074 mm Dicke (Skotchkpak® 1009 des Herstellers 3M;
Polypropylenfolie (Celgard® 2500) des Herstellers Celanese, Linerfolie Skotchkpak® 1022 und 1360 vom Hersteller 3M; Transferkleber 9871 vom Hersteller 3M, Polyacrylester-Kleber vom Typ Sichello® J 6610-21 des Herstellers Henkel KG, Silikonklebstoff vom Typ X-7-2960 des Herstellers Dow Corning und Hydroxypropylcellulose des Typs Klucel® HXF des Herstellers Hercules, Polyisobutylen vom Typ Oppanol® B 15 SF der Firma BASF AG.

Beispiel 1

In 62,4 g einer 50 %igen Lösung von Silikonklebstoff in Benzin werden unter Röhren nacheinander

0,8 g 3-Keto-desogestrel
8,0 g 1,2 Propandiol

eingetragen. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung des flüchtigen Lösemittels ein gleichmäßiger Film von 40 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einem fluorpolymerbeschichteten Polyester-Liner kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in runde Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Fig. 1 zeigt einen Querschnitt durch dieses Pflaster ohne Polyester-Liner. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Die Gehaltsbestimmung ergibt eine gleichmäßige Wirkstoffverteilung von 0,08 mg/cm² im Mittel.

Beispiel 2

In 170 g einer 50 %igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Aceton/Benzin werden nacheinander

5,0 g 3-Keto-desogestrel und
10,0 g Isopropylmyristat

unter Röhren gelöst. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Lösung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung der flüchtigen Lösemittel ein gleichmäßiger Film von 100 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Der Gehalt an Desogestrel beträgt im Mittel 0,5 mg/cm².

Beispiel 3

Zu 112 g einer 50 %igen Lösung von Polyacrylester-Klebstoff in Aceton/Benzin werden nacheinander

3,5 g Estradiol
3,5 g 3-Keto-desogestrel und
7,0 g 1,2-Propandiol mit 10 % 1-Dodecanol

unter Rühren gelöst bzw. suspendiert. Nach Entgasen des Ansatzes wird die Mischung mittels einer Beschichtungsvorrichtung auf Polyesterfolie in der Weise aufgetragen, daß nach Entfernung der flüchtigen Lösemittel ein gleichmäßiger Film von 70 g/m² Feststoffauftrag entsteht. Anschließend wird mit einer silikonisierten wirkstofffreien Liner-Folie kaschiert. Das so erhaltene Laminat wird mittels einer Stanzvorrichtung in Einzelpflaster von 10 cm² Fläche geteilt und in Aluminiumfolie verpackt. Das Pflaster haftet nach Abziehen der Liner-Folie auf der Haut.

Der Gehalt an Estradiol und 3-Keto-desogestrel liegt gleichermaßen bei je 0,35 mg/cm².

Beispiel 4

Analog Beispiel 1 werden zwei unterschiedliche segmentartige Matrixsysteme hergestellt, die die in Fig. 2 und 3 dargestellte Formgebung haben. Das Matrixsystem I besteht aus der mit einer Polyesterfolie 7 versehenen Matrixschicht 8 folgender Zusammensetzung

1,0 mg 3-Keto-desogestrel
5,0 mg Isopropylmyristat und
44 mg Acrylatkleberfeststoff

und hat eine Fläche von 5 cm².

Das Matrixsystem II besteht aus der mit einer Polyesterfolie 5 versehenen Matrixschicht 6 folgender Zusammensetzung

2,0 mg 17 β -Estradiol
10,0 mg Isopropylmyristat und
88 mg Acrylatkleberfeststoffe

und hat eine Fläche von 10 cm².

Beide Matrixsysteme werden auf eine mit Hauthaftkleber beschichtete Leinwand aufgeklebt, wie Fig. 3 zeigt. Nach Kaschieren und Ausstanzen entstehen so Pflaster der in Fig. 2 und 3 gezeigten Art.

Beispiel 5

Eine Polyesterfolie von 7,4 cm Durchmesser wird mittels Zug und Wärme so verformt, daß eine runde Ausbuchtung von 10 cm² Fläche entsteht. Diese wird mit 1 ml einer Suspension von

2,5 mg Estradiol und
2,5 mg 3-Keto-desogestrel

in 1,2-Propandiol, welches 10 % Laurinsäure enthält, gefüllt. Eine Polypropylen- oder Celluloseacetatbutyrat-Folie wird am Rand aufgeschweißt. Je nach Druck pro Zeiteinheit liegt die Siegeltemperatur zwischen 70 °C und 100 °C. Auf die durchlässige Polymerschicht wird Haftkleberfolie transferiert. Das Pflaster wird mit einem Liner versehen und in Aluminiumfolie verpackt.

Fig. 4 zeigt einen Querschnitt durch ein Pflaster dieser Art ohne Liner.

Aus diesem Pflaster werden für beide Wirkstoffe gleichermaßen in-vitro-Freigaberaten in Wasser von 32 °C zwischen 0,02 bis 0,08 µg/cm²/Stunde erzielt.

Beispiel 6

Analog Beispiel 5 wird eine Polyesterfolie so verformt, daß zwei halbrunde, durch einen Steg voneinander getrennte Ausbuchtungen von je 7,5 cm² Fläche entstehen.

Reservoir I wird mit 0,75 ml einer Suspension von

1,5 mg 3-Keto-desogestrel
in 1,2-Propandiol

und Reservoir II mit 0,75 ml einer solchen von

3,0 mg 17 β -Estradiol
in 1,2-Propandiol

gefüllt. Die weitere Fertigstellung des Pflasters erfolgt wie in Beispiel 5 beschrieben.

Fig. 5 zeigt einen Querschnitt durch ein derartiges Pflaster ohne Liner.

Beispiel 7

In 76,78 g Ethanol (96 Vol %ig) oder Isopropanol werden nacheinander

0,2 g 17 β -Estradiol
0,02 g 3-Keto-desogestrel
10,0 g 1,2-Propandiol und
10,0 g Isopropylmyristat

gelöst. Dann setzt man der Lösung 3 g Hydroxypropylcellulose zu und entfernt aus ihr die Luft. Nach 2 Stunden Quellzeit wird das Gel in Aluminiumtuben mit dreifacher Innenschutzlackierung abgefüllt.

Die Gehaltsbestimmung ergibt eine homogene Wirkstoffverteilung im Gel mit Werten von 95 % bei 105 % des Sollwertes.

Beispiel 8

20,00 g 3-Keto-desogestrel werden in 1000 g Isopropylmyristat gelöst, sterilfiltriert und unter aseptischen Bedingungen in Arzneiflaschen a 5 ml abgefüllt.

Beispiel 9

In 112 g einer 50%igen Lösung von Polyisobutylen-Kunststoff (Oppanol \circledR B 15 SF der Firma BASF AG) in Aceton -Benzin werden nacheinander

3,5 g Ethinylestradiol,
3,5 g 3-Keto-desogestrel und
7,0 g Isopropylmyristat

unter Rühren eingearbeitet und aufbereitet wie in Beispiel 3 beschrieben.

Patentansprüche

1. Mittel zur transdermalen Applikation, dadurch gekennzeichnet, daß es 3-Keto-desogestrel gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) enthält.
2. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als Östrogen(e) Estradiol, Estriol, 17 α -Ethinylestradiol, Mestranol, 14 α , 17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3 β ,17 α -diol, 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3 β ,16 α ,17 α -triol oder Ester dieser Verbindungen verwendet werden.
3. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel ein transdermales therapeutisches System (TTS) ist.
4. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 3, dadurch gekennzeichnet, daß das transdermale therapeutische System aus
 - a) einer undurchlässigen Deckschicht, ein bis drei an der Deckschicht haftenden, das 3-Keto-desogestrel, gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende, für diese Komponenten durchlässigen selbsthaftenden oder von einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Hauthaftkleber abgedecktem oder umgebenen Matrixschicht(en), einer abziehbaren Schutzschicht, oder
 - b) einer mit einem gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Hafkleber versehenen Abdeckung, ein bis drei (jeweils) eine Hafkleberumrandung unbedeckt lassende, mittels einer undurchlässigen Abdeckung an dem Hafkleber befestigten, das 3-Keto-desogestrel, gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Matrixschicht(en) und einer abziehbaren Schutzschicht, oder
 - c) einer undurchlässigen Deckschicht, ein bis drei an oder in der Deckschicht befindlichen, das 3-Keto-desogestrel, gegebenenfalls das oder die Östrogen(e) und gewünschtenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltenden Arzneimitelreservoir(e), ein bis drei für diese Komponenten durchlässigen Polymerschicht(en) einer durchlässigen gegebenenfalls penetrationsverstärkende Mittel enthaltende Hauthaftkleber-Schicht und einer abziehbaren Schutzschicht besteht.

5. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es eine wirkstoffhaltige Matrixschicht oder ein Arzneimittelreservoir enthält.
6. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es zwei oder drei wirkstoffhaltige Matrixschichten oder Arzneimittelreservoirs enthält.
7. Mittel zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die wirkstoffhaltigen Matrixschichten oder die Arzneimittelreservoirs unterschiedliche Wirkstoffe enthalten.
8. Verwendung von 3-Keto-desogestrel gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) zur Herstellung eines Mittels für die transdermale Applikation des Wirkstoffes oder Wirkstoffgemisches.
9. Verwendung von 3-Keto-desogestrel in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) zur Herstellung eines Mittels gemäß Patentanspruch 8, dadurch gekennzeichnet, daß als Östrogen(e) Estradiol, Estriol, 17 α -Ethinylestradiol, Mestranol, 14 α , 17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3 β ,17 α -diol, 14 α ,17 α -Ethanoestra-1,3,5(10)-trien-3 β ,16 α ,17 α -triol oder Ester dieser Verbindungen verwendet werden.
10. Verwendung von 3-Keto-desogestrel gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) zur Herstellung eines Mittels gemäß Patentanspruch 8 und 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Mittel ein transdermales therapeutisches System (TTS) ist.
11. Verwendung von 3-Keto-desogestrel gegebenenfalls in Kombination mit einem oder mehreren Östrogen(en) zur Herstellung eines Mittels gemäß Patentanspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß es ein transdermales therapeutisches System gemäß Patentanspruch 4 bis 7 ist.
12. Verwendung von östrogenfreien Mitteln zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 7 zur transdermalen Kontrazeption, zur Behandlung der Endometriose, zur Behandlung von gestagenabhängiger Tumoren und zur Behandlung des prämenstruellen Syndroms.

13. Verwendung von Mitteln zur transdermalen Applikation gemäß Patentanspruch 1 bis 7 gegebenenfalls in Kombination mit östrogenhaltigen Mitteln zur Behandlung klimakterischer Beschwerden, zur Prävention der Osteoporose, zur Zyklusregulierung, zur Zyklusstabilisation und zur transdermalen Kontrazeption.

()

()

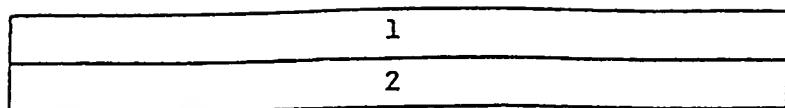


Fig. 1

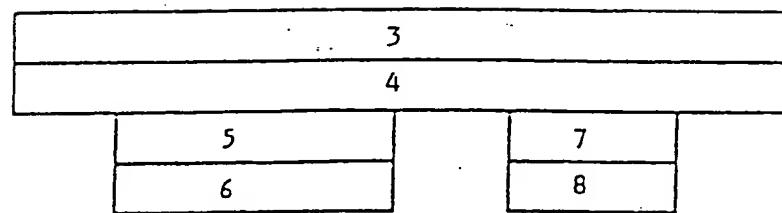


Fig. 2

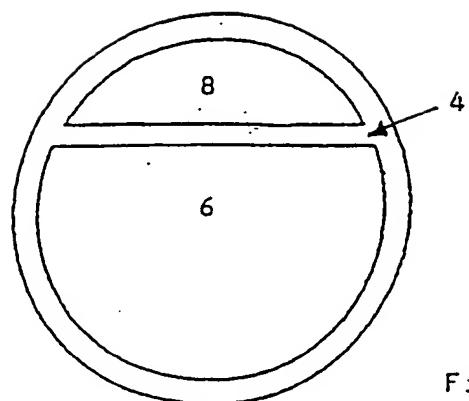


Fig. 3

4/5

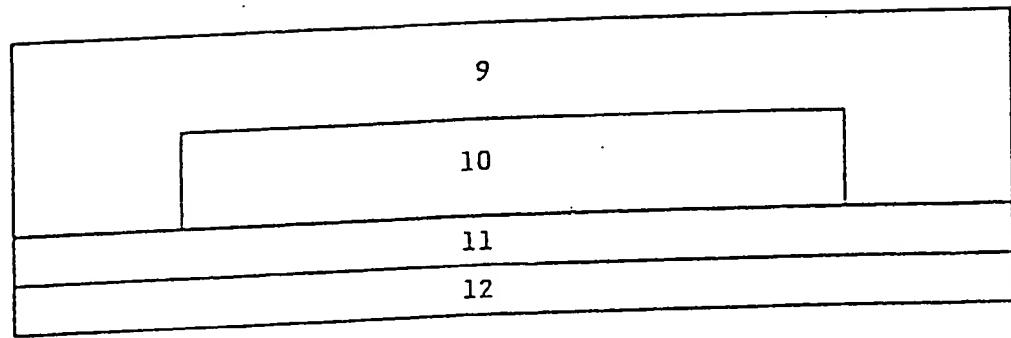


Fig. 4

5/5

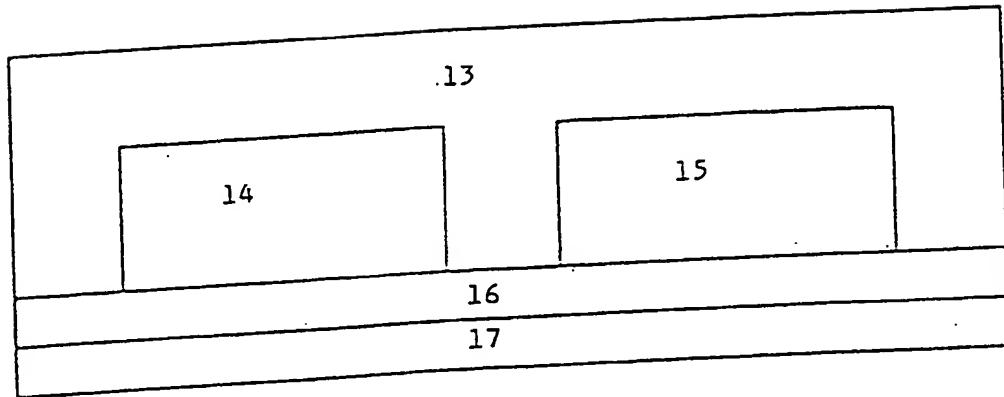


Fig. 5

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 93/02224

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 5 A61K31/565 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 137 278 (SCHERING AG) 17 April 1985 see the whole document ---	1-13
Y	EP,A,0 253 607 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 20 January 1988 see the whole document ---	1-11,13
Y	EP,A,0 491 443 (AKZO N.V.) 24 June 1992 see the whole document ---	1-13
Y	CONTRACEPTION vol. 42, no. 1 , 1990 pages 1 - 11 S.-E. OLSSON ET AL. 'Clinical results with subcutaneous implants containing 3-keto desogestrel' see the whole document ---	1-13
		-/-

 Further documents are listed in the continuation of box C. Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

2

Date of the actual completion of the international search

16 December 1993

Date of mailing of the international search report

28.12.93.

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Krautbauer, B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02224

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 491 438 (AKZO N.V.) 24 June 1992 see the whole document ---	1-11,13
Y	M. ROSSOFF 'Controlled release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems' 1989 , VCH PUBLISHERS , USA see page 277 - page 305 ---	1-13
Y	LANCET vol. 335, no. 8685 , 1990 pages 310 - 312 M.I. WHITEHEAD ET AL. 'Transdermal administration of oestrogen/progestagen hormone replacement therapy' see abstract -----	1-13

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.
PCT/EP 93/02224

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-0137278	17-04-85	DE-A-	3333240	28-03-85
		AU-A-	3284984	21-03-85
		CA-A-	1242143	20-09-88
		GB-A, B	2146526	24-04-85
		US-A-	5071657	10-12-91
EP-A-0253607	20-01-88	AU-B-	597084	24-05-90
		AU-A-	7537987	21-01-88
		DE-A-	3778599	04-06-92
		GB-A, B	2192542	20-01-88
		JP-T-	1500431	16-02-89
		WO-A-	8800469	28-01-88
EP-A-0491443	24-06-92	AU-A-	8967891	18-06-92
		CN-A-	1062465	08-07-92
		JP-A-	4290829	15-10-92
EP-A-0491438	24-06-92	AU-A-	8967991	18-06-92
		CN-A-	1062464	08-07-92
		JP-A-	4290830	15-10-92

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Zeichen
PCT/EP 22224A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 5 A61K31/565 A61K9/70

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 5 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 137 278 (SCHERING AG) 17. April 1985 siehe das ganze Dokument ---	1-13
Y	EP,A,0 253 607 (AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION) 20. Januar 1988 siehe das ganze Dokument ---	1-11,13
Y	EP,A,0 491 443 (AKZO N.V.) 24. Juni 1992 siehe das ganze Dokument ---	1-13
Y	CONTRACEPTION Bd. 42, Nr. 1, 1990 Seiten 1 - 11 S.-E. OLSSON ET AL. 'Clinical results with subcutaneous implants containing 3-keto desogestrel' siehe das ganze Dokument ---	1-13
	-/-	

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

- * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :
- *'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist
- *'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist
- *'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)
- *'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht
- *'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

- *'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist
- *'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden
- *'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist
- *& Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abschlußdatum des internationalen Rechercheberichts
16. Dezember 1993	28.12.93
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Krautbauer, B

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

T/EP 93/02224

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP, A, 0 491 438 (AKZO N.V.) 24. Juni 1992 siehe das ganze Dokument ---	1-11, 13
Y	M. ROSOFF 'Controlled release of Drugs: Polymers and Aggregate Systems' 1989 , VCH PUBLISHERS , USA siehe Seite 277 - Seite 305 ---	1-13
Y	LANCET Bd. 335, Nr. 8685 , 1990 Seiten 310 - 312 M.I. WHITEHEAD ET AL. 'Transdermal administration of oestrogen/progestagen hormone replacement therapy' siehe Zusammenfassung -----	1-13

2

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zu der Patentfamilie gehören

Internationales Anmelden

PCT/EP 912224

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP-A-0137278	17-04-85	DE-A-	3333240	28-03-85
		AU-A-	3284984	21-03-85
		CA-A-	1242143	20-09-88
		GB-A, B	2146526	24-04-85
		US-A-	5071657	10-12-91
EP-A-0253607	20-01-88	AU-B-	597084	24-05-90
		AU-A-	7537987	21-01-88
		DE-A-	3778599	04-06-92
		GB-A, B	2192542	20-01-88
		JP-T-	1500431	16-02-89
		WO-A-	8800469	28-01-88
EP-A-0491443	24-06-92	AU-A-	8967891	18-06-92
		CN-A-	1062465	08-07-92
		JP-A-	4290829	15-10-92
EP-A-0491438	24-06-92	AU-A-	8967991	18-06-92
		CN-A-	1062464	08-07-92
		JP-A-	4290830	15-10-92

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.